

⑫ 公開特許公報 (A)

平2-240058

⑤ Int. Cl.

C 07 D 207/337
A 61 K 31/34
31/38

識別記号

ADA
ADU

序内整理番号

6742-4C
7375-4C

⑥公開 平成2年(1990)9月25日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全24頁)

⑦発明の名称 ジアリール置換複素環式化合物

⑧特 願 平2-28617

⑨出 願 平2(1990)2月9日

優先権主張 ⑩1989年2月10日 ⑪西ドイツ(DE)⑫P3903993.5

⑫発明者 ハンス・ハイナー・ヴ
ユスト 10 ドイツ連邦共和国ドッセンハイム・ウンテレス・ビート⑫発明者 ベルント・ヤンセン ドイツ連邦共和国ルートヴィヒスハーフエン・ロイシュ
ナー シュトラーセ 18 アー⑫出願人 ピーエーエスエフ・ア
クチニングゼルシャフト ドイツ連邦共和国ルートヴィヒスハーフエン・カール・
ボツシニーストラーセ 38⑫代理人 弁理士 矢野 敏雄 外2名
最終頁に続く

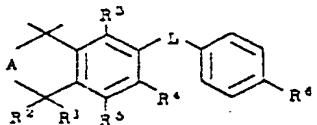
明細書

1 発明の名称

ジアリール置換複素環式化合物

2 特許請求の範囲

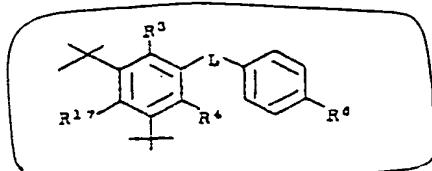
1. 一般式:



式中、(A)は非置換またはメチル基、ヒドロキシ基またはオキソ基によつて置換されたニテレン基またはメナレン基であり、(L)は非置換かまたはヒドロキシ基、メルカプト基、 $C_1 \sim C_5$ - アルキル基または $C_1 \sim C_5$ - アルカルノイル基によつて置換されたかつて(R)およびSからなる軸からのヘテロ原子(1)～3個を有し、第2および第3のヘテロ原子は窒素原子である、飽和または不飽和の5員または6員の複素環構造であり、(R)および(R')はそれぞれ水素またはメチル基であり、(R')は水素、

ヒドロキシ基または $C_1 \sim C_5$ - アルキル基であり、(R')は水素、 $C_1 \sim C_5$ - アルキル基、ハロゲンまたはメトキシ基であり、(R')は水素またはメトキシ基またはエーテル基であり、(R')は水素、メチル基、ニトリル基または $C_2 \sim C_{10}$ - ケタール基または基- CH_2OR^8 、 $-CH_2NR^9R^{10}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ または $-SR^{11}$ であり、ここでR'は水素または $C_1 \sim C_5$ - アルキル基であり、R'は水素、 $C_1 \sim C_5$ - アルキル基または $C_1 \sim C_{20}$ - アルカルノイル基であるか、または非置換または芳族基またはメトキシ基、ニトロ基、メチル基または塩素によつて置換されたベンゾイル基であり、R'およびR'はそれぞれ水素、 $C_1 \sim C_5$ - アルキル基または $C_1 \sim C_5$ - アルカルノイル基であるか、またはそれぞれ非置換またはR'におけるように置換されたベンゾイル基であるか、またはR'とR'は、それの結合している窒素原子と一緒に、第2のヘ

テロ原子として酸素を含有していてもよい島の5員または6員の複素環式塩を形成し、
R¹¹は水素、C₁～C₄-アルキル基、-OR¹³
または[-NR¹⁴R¹⁵]であり、ここでR¹³は水素、
 非置換またはヒドロキシ置換のC₁～C₈-アルキル基、非置換または塩素、臭素、メチル基、メトキシ基またはニトロ基によって置換されたアリール基またはアラルキル基であり、アラルキル基の場合における置換基はアリール部分化存在し、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ水素、非置換またはヒドロキシ置換のC₁～C₈-アルキル基または非置換またはR¹³におけるように置換されたアラルキル基またはアリール基であるか、またはR¹⁴とR¹⁵はそれの結合している窒素原子と一緒に、R⁹およびR¹⁰につき上記に定義したような複素環式塩を形成し、R¹²はC₁～C₄-アルキル基である]で示される化合物および式I-a:



I-a

[式中、R³、R⁴、R⁶およびLは上記のものを表わし、R¹⁴は水素またはヒドロキシ基である]で示される化合物およびそれらの生理的容忍性の塩。

3 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、新規ジアリール置換の5員または6員の複素環式化合物に関するもので示される化合物およびそれらの生理的容忍性の塩。

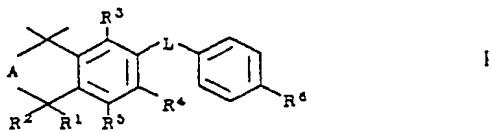
[従来の技術]

西ドイツ国特許出願公開第2854354号および西ドイツ国特許出願公開第3202118号明細書から、レチノイド(retinoidale)の安息香酸導体が創成および皮膚病、たとえば坐瘡または更年期の局所的および全身系の治療の際に楽理作用を有することは公知である。これ

らの化合物の欠点は、ビタミン過多症Aなる概念で包括される副作用に陥り治療指數が低いことである。

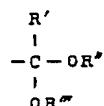
[発明を達成するための手段]

ところで、一般式I:



[式中、▲は非置換またはメチル基、ヒドロキシ基またはオキソ基によって置換されたエチレン基またはメチレン基であり、Lは非置換またはヒドロキシ基、メルカプト基、C₁～C₆-アルキル基またはC₁～C₄-アルカノイル基によって置換されかつ、0および8からなる群からのヘテロ原子: ~3個を有し、第2および第3のヘテロ原子は窒素原子である、饱和または不饱和の5員または6員の複素環構造であり、R¹およびR²はそれぞれ水素またはメチル基であり、R³は水素、ヒドロキシ基またはC₁～C₆

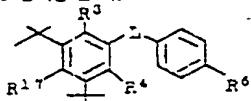
-アルキル基であり、R⁴は水素、C₁～C₄-アルキル基、ヘコゲン、或ましくはフッ素またはメトキシ基であり、R⁶は水素またはメトキシ基またはヒープチル基であり、R⁹は水素、メチル基、またはニトリル基、式:



(ここでR、R'およびR''はC原子数1～9のアルキル基を表わし、R'、R''およびR'''のC原子数の和は2～10であり、R'は水素であつてもよい)で示されるC₂～C₁₀-ケタール基、または-C₂H₄-OR⁸、-CH₂-NR⁹R¹⁰、-COR¹¹、-SR¹²、-BR¹²または-SR¹²であり、ここでR⁷は水素またはC₁～C₄-アルキル基であり、R⁸は水素、C₁～C₄-アルキル基またはC₁～C₂₀-アルカノイル基であるか、または非置換または置換されたベンゾイル基であり、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ水素、C₁～C₄-アルキル基で

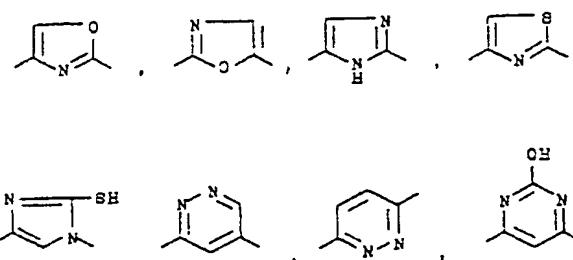
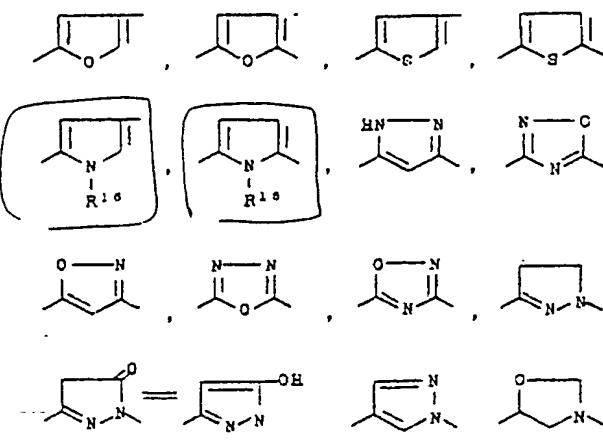
たは $C_1 \sim C_6$ -アルカノイル基であるか、またはそれ非置換または置換されたベンゾイル基であるか、または R^9 と R^{10} は、その結合している窒素原子と一緒に複素環式基を形成し、 R^{11} は水素、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $\text{基}-OR^{12}$ または $-NR^{14}R^{15}$ であり、ここで R^{13} は水素、非置換またはヒドロキシ置換の $C_1 \sim C_6$ -アルキル基、非置換または置換されたアリール基または非置換またはアリール部分に置換基を有するアラルキル基であり、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ水素、非置換またはヒドロキシ置換の $C_1 \sim C_6$ -アルキル基または非置換または置換されたアラルキル基またはアリール基であるか、または R^{14} と R^{15} はその結合している窒素原子と一緒に複素環式基を形成し、 R^{12} は $C_1 \sim C_6$ -アルキル基である】

で示される化合物および式 I a :



Ia

[式中、 R^3 、 R^4 、 R^6 および R^9 は上記のものを表わし、 R^{17} は水素またはヒドロキシ基である]で示される化合物およびそれらの生理的て忍容性の基は、なかんすく副作用の点で改良された作用プロファイルを有することが見出された。L の複素環式基としては、とくに次の構造が挙げられる：



ここで、 R^{10} は水素、 $C_{1 \sim 6}$ -アルキル基または $C_{1 \sim 4}$ -アルカノイル基を表わす。

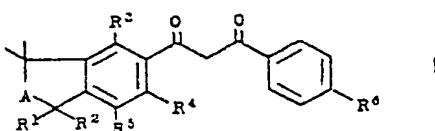
複素環式基 $-NR^9R^{10}$ および $-NR^{14}R^{15}$ としては、特にピロリジノ基、ピペリジノ基およびモルホリノ基が挙げられる。ベンゾイル基 (R^8 、 R^9 、 R^{10}) の望ましい置換基は、メトキシ基、ニトロ基およびメチル基ならびにハロゲン原子、特に塩素または臭素である。アリール基 (R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15}) としては、場合によりメチル基、メトキシ基またはニトロ基によつて置換されてゐるフェニル基が望ましい。アラルキル基 (R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15}) としては、アリール部分に特にメ

チル基またはメトキシ基またはハロゲン原子、とくに塩素または臭素の置換基を有していてもよいベンゾイル基が望ましい。

本発明による式 I の化合物は、原則的に公知の複素環合成方法に従つて製造できる。概要はたとえば、コンプレヘンシブ・ヘテロサイクリック・ケミストリイ (Comprehensive Heterocyclic Chemistry) (発行者 A.R. Katritzky および C.W. Rees)、第 1 ~ 8 卷 (Pergamon Press 1984 年発行) に存在する。

とくに、次の方法が利用された：

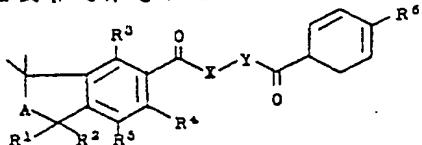
a) 式 II :



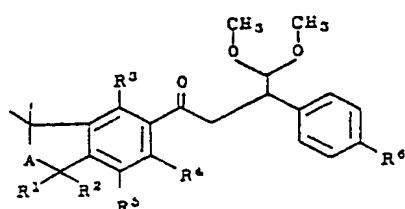
[式中、 A および $R^1 \sim R^6$ は上記のものを表わす]で示される 1, 3-ジケト化合物とヒドロシン、ヒドロキシルアミンまたは尿素との反応で、相応するピラゾール、イソオキサゾール等

たは2-ヒドロキシピリミジンを得る方法；この反応は明らかに、たとえばR⁶によつて置換されたフェニル環がはじめからヒドラジン、ヒドロキシルアミンまたは尿素のN原子と結合されていることによつて変更することができる。この場合、式Ⅰにおいてその個所にたとえば低級アルコキシ基が存在する。

b) 式Ⅲで示される1, 4-ジケト化合物または式Ⅳで示されるケタール：

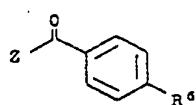


III

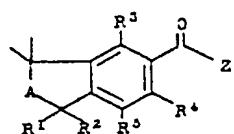


IV

[式中、AおよびR¹～R⁶は上記のものを表わし、式Ⅲ中のXおよびYはそれぞれ-CH₂-または



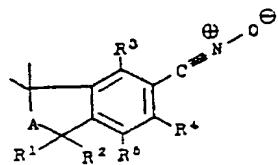
V



VI

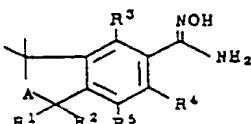
[式中、AおよびR¹～R⁶は上記のものを表わし、Zは塩素、C₁～C₄-アルキル基またはヒドロキシ基を表わす]とを塩化、通常脱水反応条件下で反応させる方法；

d) 式Ⅷ：

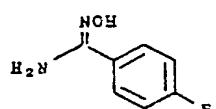


VII

[式中、AおよびR¹～R⁵は上記のものを表わす]で示されるニトリルオキシドの、式X：

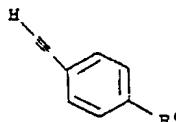


V



VI

[式中、AおよびR¹～R⁶は上記のものを表わす]と、式ⅨないしはⅩで示される他のカルボン酸誘導体：



X

[式中、R⁶は上記のものを表わす]で示されるモノアリールアセテレンへの1, 3-双極付加環化により式Ⅰで示されるイソオキサゾールを得る方法；

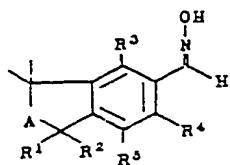
e) a)～d)に記載した方法または他の方法により製造した化合物を、基R⁶の自体公知の変換によつて式Ⅰで示される本発明による他の化合物に変える方法。

a)～c)による方法は、原則的に公知の縮合反応であり、部分的には触媒の添加なしでも進行するが、とくに有利には同時に脱水剤としても使用される塩基または酸を用いて促進される。かかる脱水剤としてはとくに次のものが使用される：塩酸、硫酸またはポリリン酸のような強酸、水酢酸のような有機酸、オキシ三塩化リン、五塩化リン、十塩化四リン、塩化チオニル、三

フッ化ホウ素ジニチルエーテレートのようなり
ニイス酸、または水酸化ナトリウム、水酸化カ
リウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、
ナトリウムニタノラートまたはカリウムニタ
ノラートのような塩基。

反応は有利には適当な溶媒中、0～200°C
の温度で、とくに使用した溶媒の還流温度で実
施される。溶媒としては、なかんすくメタノール、
エタノール、イソプロパノールまたはローブ
タノールのようなアルコール、ベンゾール、
トルオールまたはキシコールのような芳香族炭
化水素、ジメチルホルムアミドまたはジメチル
スルホキシドのような非プロトン性溶媒または
塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロ
ルエタンまたは1, 2, 3-トリクロルエタン
のような塩素化炭化水素が挙げられる。

a)による方法において使用されるニトリル
オキシドは、有利には式X:



X

で示される相応するオキシムからその物質酸化
によつて製造される。酸化剤としては、塩素、
塩化ニトロシル、ヨークロルーまたはヨーブロ
ムスクシンイミド、テトラ酢酸鉛、または次亜
ハロゲン酸塩水溶液、とくに次亜塩素酸ナトリ
ウム溶液が使用される。結合によつては、苛性
ソーダ溶液またはトリニチルアミンのような塩
基が添加される。反応は有利には適当な溶媒、
たとえば塩化メチレンまたはジメチルホルムア
ミド中で、-20～+70°Cの温度、とくに
20～35°Cで実施される。

b)による方法にはたとえば次の方法が廣す
る:

R⁰がカルボアルコキシ基ないしはニトリル
基を表わす一般式Iで示される安息香酸ニステ
ル

ルまたはベンゼニトリルは、けん化によつて遊
離カルボン酸およびその生理的に認容性の塩に
変えることができる。けん化は、とくにメタノ
ール、エタノール、プロパノール、イソプロパ
ノールまたはローブタノールのような脂肪族低
級アルコールと水との混合物中で、過剰に使用
される水酸化アルカリ、とくに水酸化ナトリウ
ムまたは水酸化カリウムの存在で実施される。

本発明によるアミドは、自体公知の方法で、
相応する安息香酸をまずカルボニル活性誘導体
たとえば液ハロゲン化物、酸アシド、酸イミダ
ゾリドまたは酸無水物に変え、これをアミン
ENR¹⁴R¹⁵で処理することによつて製造するこ
とができる。

式Iで示されるカルボン酸、カルボン酸ニス
テル、カルボン酸アミドまたはニトリルは自体
公知の方法で相応するアルコールないしはアミ
ンに還元することができる。還元は有利には適
当な溶媒の存在で金属水素化物またはアルカリ
金属水素化物を用いて実施される。金属水素化

物としては、とくに水素化アルミニウムリチウ
ムまたは水素化ホウ素リチウムまたは水素化アル
ミニウムジイソブチルのような鋳金属水素化
物が使用される。量まじい溶媒は、ジエチルニ
ーチル、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたは
1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル
である。

式Iで示されるアルコールまたはアミンは、
自体公知の方法で、アルカノイルーまたはアロ
イルクロリドまたは-アシヒドリドを用いて相
応するニステルないしはアミドにアシル化する
か、またはハロゲン化アルキル、とくに臭化アル
キルまたはヨウ化アルキルを用いて相応する
エーテルまたは高級アルキル化アミンにアルキ
ル化するか、または酸化マンガン(N)のような
適当な酸化剤を用いて相応するアルデヒドに酸
化することができる。

式Iで示されるアルデヒドは、式Iの相応す
るニトリルを溶媒、とくにトルオール、ヘキサ
ンまたはテトラヒドロフラン中、-40°Cと量

温との間の温度範囲内で水素化アルミニウムジイソブチルで還元することによつても得ることができる。

本発明による化合物およびその生理的活性の塗は、その薬理作用に基づき、皮膚、粘膜および内部器官の癌前駆病および癌の局所的および全身系治療および予防の際、ならびに座瘻、乾燥および病理的に変化する角化を伴なつて進行する他の皮膚科疾患、殊に魚鱗症、ダリニー病、苔癬、日光症の局所的および全身系治療の際、また湿疹、白斑に対し、さらには乾燥眼および他の角膜症に対して、ならびにリワマチ性疾患、殊に関節、筋肉、腱および運動系統の他の部分を襲う炎症または進行性疾患の治療のために使用することができる。最も高い適用領域は、皮膚科疾患および太陽光の作用によるかまたは原因性、たとえばコルチコステロイドにより誘発される、皮膚損傷を生じる萎縮の治療のほかに、癌前駆症および癌の予防である。

ることができる。

さらに、本発明による化合物により特定の悪性の変形細胞の増殖が阻止される。この方法は、『ジャーナル・オブ・ザ・ナショナル・キャンサー・インスティチュート (J. Natl. Cancer Inst.)』、第66巻、第1035頁～第1041頁(1978年)、『エクスペリメンタル・セル・リサーチ (Experimental Cell Research)』、第1-1-7巻、第15頁～第22頁(1978年)および、『プロシードィングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンセズ・オブ・USA (Proc. Natl. Acad. Sci USA)』第77巻、第2937頁～第2940頁(1980年)から知ることができる。

本発明による化合物の抗細胞炎作用は、通常動物実験でアジュバント・細胞炎または連鎖球菌細胞壁誘発・細胞炎モデルにおいて測定することができる。たとえば坐瘻の治療に対する皮膚科的活性は、なかんずくコメド分解作用の低下およびレーノー (Rhino) マウスモデルにお

化粧品として、本発明による化合物は、皮膚の光線による損傷(脆弱化、年令によるものではなく、過度の紫外線または太陽光線の作用によつて生じるしわおよび小じわ)の治療のために、さらにはイボに対しても使用することができる。

薬理作用は、たとえば下記のモデル試験において示すことができる。本発明による化合物は、ハムスターの気管組織につき試験管内でビタミンA欠乏によつて起きる角化を阻止する。角化は癌症の初期相に属し、これらは同様の技術で生体内で化合物によるか、エネルギー光線による誘発またはウイルスによる細胞形質転換法、式1で示される本発明による化合物によつて阻止される。この方法は、『キャンサー・リサーチ (Cancer Res.)』、第36巻、第964頁～第972頁(1972年)または、『ネイチャー (Nature)』第250号、第64頁～第66頁(1974年)および、『Nature』第253号、第47頁～第50頁(1975年)から知

ける細胞のう数を減少する能力によつて立証することができる。

この方法はクリグマン (L.H. Kligman) 等により、『ジャーナル・オブ・インベステゲイティブ・デルマトロジー (Journal of Investigative Dermatology)』、第73巻、第354頁～第358頁(1978年)に記載されている。皮膚科的作用のもう一つの尺度としては、ハムスターの側頸における脂腺の減退およびそれに伴つて出現する皮脂産出量の減少を使用することができる。この方法は、ゴメス (E.C. Gomez) 等により、『ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・デルマトロジー (J. Am. Dermatol.)』、第6巻、第746頁～第750頁(1982年)に記載されている。

さらに、本発明による化合物によつて得られる、紫外線により発現される皮膚損傷の回復は、動物モデルで測定することができる。この方法は、クリグマン (L.H. Kligman) 等により、『コネクティブ・ティッシュ・リサーチ (Con-

nect. Tissue Res.) "、第12巻、第139頁～第150頁(1984年)および" ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・アカデミー・オブ・ダーモトロジイ (J. Am. Acad. Dermatol.)"、第15巻、第779頁～第785頁(1986年)に記載されている。

従つて、式1で示される化合物を常用の担持剤または希釈剤および通常使用される製薬技術ないしは化粧用補助剤(所要の適用機器に応じて)を、通常に通した用量で含有する、局所的および全身系適用のための治療剤ならびに化粧品も本発明の範囲内である。

これら治療剤および化粧品は、経口的、非経口的または局所的に投与することができる。この後の製剤は、たとえば錠剤、被膜錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、粉末、溶液または懸濁液、注入液または注射液、ならびにペースト、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、パウダー、舌液または乳歯液およびスプレーである。

治療剤および化粧品は、本発明により使用す

る。錠剤は幾つかの層からなつていてもよい。

同様に、糖衣錠は錠剤と同様に製造された薬核を糖衣錠表面に通常使用される薬剤、たとえばポリビニルビロリドンまたはセラツク、アラビヤゴム、タルク、二酸化チタンまたは糖で被覆することによつて製造することができる。この場合、糖衣錠表面は幾つかの層からなつていてもよく、この複合錠剤の場合に上述した補助剤を使用することができる。

本発明による作用物質を有する溶液または懸濁液は、付加的にサツカリン、シクラメートまたは糖のような味覚矯正剤ならびにたとえばバニリンまたはオレンジエキスのような香気物質を含有することができる。作用物質含有カプセルはたとえば、作用物質を乳糖またはソルビットのような不溶性担持剤と混合し、ゼラチンカプセルに入れることによつて製造することができる。

局所適用のための化粧および医薬製剤の有利な常用の成分はたとえば次のものである：陰イ

べき化合物を、局所的適用の場合には0.0001～1%の濃度、またしくは0.001～0.1%の濃度で、全身系適用の場合にはとくに0.1～5.0%の1回量で含有し、疾患の種類および重症度により1日に1～数回投与することができる。

本発明の医薬および化粧品は、常用の固体または液体の担持剤、または希釈剤および所要の適用形式による通常使用される製薬技術的補助剤を適当な配量で使用し公知方法で製造される。

錠剤は、たとえば作用物質を公知補助剤、たとえばデキストロース、糖、ソルビット、マンニット、ポリビニルビロリドンのような不活性希釈剤、とうもろこし粉またはアルギン酸のような酵解剤、粉またはゼラチンのような結合剤、ステアリン酸マグネシウムまたはタルクのような滑剤および／またはカルボキシポリメーテン、カルボキシメチルセルロース、酢酸タルタル酸セルロースのような貯留効果を得るために薬剤と混合することによつて得ることができる

オン、陽イオンならびに非イオン乳化剤、および同時に増粘剤またはゲル生成剤であつてもよい乳樹安定剤、たとえばポリビニルビロリドン、セルロース誘導体およびエチレンオキシド・プロピレンオキシドブロック高分子、植物、植物または動物界の固体または液体の油成分ないしは脂質、グリセロールトリエステルおよびイソプロピルミリステートのような合成ニステル油、グリセリン、ポリエチレングリコールおよびブロピレングリコールのような親水性成分。

さらに、化粧品の内容物としてはたとえば遮光剤、褐色着色剤、防腐剤、酸化防止剤、臍科、眼科、エーテル性油および香油、ビタミン、植物エキス、コラーゲン等が挙げられる。これらの物質はたとえばCTAFの"コスメティック・イングレジエント・ディクショナリー(Cosmetic Ingredient Dictionary)"(第3版、ワシントン1982年)から知ることができる。

本発明による化合物の若干は酸の水素原子を有し、従つて塩基を用い常法で生理性に耐容性

の、易水溶性の塩に変えることができる。適当な塩はたとえばアンモニウム塩、アルカリ金属塩、殊にナトリウム、カリウムおよびリチウムの塩、およびアルカリ土類金属塩、殊にカルシウムまたはマグネシウムの塩、ならびに C_{1-6} -アルキルアミンのような適当な有機塩基、たとえばメチルアミン、ニチルアミンまたはシクロヘキシルアミン、または置換 C_{1-6} -アルキルアミン、殊にジエタノールアミン、トリエタノールアミンまたはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンのようなヒドロキシ置換アルキルアミン、ならびにビペラジンまたはモルホリンとの塩である。

場合によつては、得られた、式1で示される本発明によるアミンは公知方法により生理的に容容性の酸の脱付加塩に変えられる。常用の生理的に容容性の有機酸または無機酸としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、リン酸または硫酸、および有機酸としてはたとえばマレイン酸、フマル酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、

水酸化ナトリウム16.8とメタノール69.0mlからなる混合物中で室温で16時間搅拌した。沈殿した結晶を吸引濾過し、乾燥した後、3-(4-カルボメトキシフェニル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-2-プロペン-1-オン(触点89~91°C)13.2gが残留した。

3-(4-カルボメトキシフェニル)-4-ジメトキシ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-ブタノン:

3-(4-カルボメトキシフェニル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-2-プロペン-1-オン47.3g(126ミリモル)ニトロメタン36.0mlおよび40%のメタノール性水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム溶液(Triton B)4gを、室温で5時間搅拌した。その後、ニーテル85.0mlを加え、其次に

ナリナル酸、アジピン酸または安息香酸が挙げられる。他のものは、"フォルトシュリッテ・デル・アルツナイミンテルフォルシュング(Fortschritte der Arzneimittelforschung)"第10巻、第224頁~第225頁(Birkhäuser Verlag, バーゼルおよびストットガルト, 1966年)から知ることができる。

[実施例]

例 1

4-(4-カルボメトキシフェニル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)フラン
3-(4-カルボメトキシフェニル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレンニル)-2-プロペン-1-オン:
6-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチルナフタリソード(0.6モル)および4-ホルミル安息香酸メチルエステル98.5g(0.6モル)を、

2N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回、水で2回および飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。油状残留物51.7gが残留した;その45gを塩化メチレン122mlおよびテトラヒドロフラン122mlに浴かし、-35°Cでメタノール中の1M-ナトリウムメタノラート溶液24.5mlに滴加した。

この溶液を、-35°Cで別個に製造した、液硫酸24.5mlとメタノール92.0mlからなる混合物(硫酸を-35°Cでメタノール中へ滴下)に滴加した。-35°Cで0.5時間後搅拌し、次いで室温にし、もう一度1時間後搅拌した。後処理のため、塩化メチレン1.5lを添加し、外部冷却および搅拌下に水を添加し、相を分離した。有機相を2M-苛性ソーダ溶液で洗浄し、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。こうして、3-(4-カルボメトキシフェニル)-4-ジメトキシ-1-(5,6,7,8-テトラ

ヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-ブタノン4.0gが油状粗生成物として得られ、これを精製することなくさらに反応させた。構造はH-NMR分光法によつて確認した。

4-(4-カルボメトキシフニニル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)フラン:

3-(4-カルボメトキシフニニル)-4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-ブタノン1.0g(2.2ミリモル)を、酸化錫5.0g中で25℃で12時間攪拌した。その後、反応混合物を氷水上へ注ぎ、沈殿した沈殿物を吸引濾過した。乾燥し、ローハエプタンから再結晶した後、表題化合物(触点109~111℃)3.8gが得られた。

例 2

4-(4-カルボメトキシフニニル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8,

ドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-ブタノン(製造は例1参照)4.0g(9ミリモル)および酢酸アンモニウム3.4g(4.4ミリモル)を、酢酸100ml中で2時間還流下に加熱した。冷却した後、水に注ぎ、生じた沈殿物を吸引濾過した。乾燥し、ローハエプタンから再結晶した後、表題化合物(触点174~175℃)2.3gが得られた。

例 4

2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-4-(4-トルイル)フラン

1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(4-トルイル)-2-ブロペン-1-オン:

メタノール250ml中の6-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン5.0g(0.22モル)および4-トルイルアルデヒド26.1g(0.22

8-テトラメチル-2-ナフタレニル)チオフニン:

3-(4-カルボメトキシフニニル)-4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-ブタノン(製造は例1参照)5.5g(12ミリモル)および十溴化四リン2.7gを、キシロール100ml中で2時間還流下に加熱した。次いで、溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 増強メチレン/ローハエプタン1:1)により精製した。こうして、表題化合物(触点108~110℃)1.4gが得られた。

例 3

4-(4-カルボメトキシフニニル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ピロール

3-(4-カルボメトキシフニニル)-4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒ

モル)の溶液に、50%の苛性ソーダ溶液10gを滴加した。夜おし攪拌し、その後氷水上に注ぎ、数時間放置した。沈殿した結晶を吸引濾過し、乾燥した後、1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(4-トルイル)-2-ブロペン-1-オン(触点153~154℃)7.0gが得られた。

4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(4-トルイル)-1-ブタノン:

例1と同様にして、1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(4-トルイル)-2-ブロペン-1-オン7.0g(9.0ミリモル)から、4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(4-トルイル)-1-ブタノン△8gが油状物として得ら

れ、このものを精製せずにさらに反応させた。構造は H-NMR 分光法によつて確認した。

2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-4-(4-トルイル)-フラン:

例 1 と同様にして、4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(4-トルイル)-1-ブタノン 4.2 g (11 ミリモル) 4.2 g から、カラムクロマトグラフィーにより(シリカゲル; 塩化メチレン) 精製した後、蒸留化合物(触点 135~136°C) 3.5 g が得られた。

例 5

2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-4-(4-トルイル) チオフェン

例 2 と同様にして、4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-

(4-トルイル)-1-ブタノン(製造は例 4 参照) 10 g (25 ミリモル) から、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 塩化メチレン) による精製およびローへプタンから再結晶後、蒸留化合物(触点 135~136°C) 3.5 g が得られた。

例 6

2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(4-トルイル)-1-ブタノン 4.2 g (11 ミリモル) 4.2 g から、カラムクロマトグラフィーにより(シリカゲル; 塩化メチレン) 精製した後、蒸留化合物(触点 155~157°C)(インプロパンノールから) 2.2 g が得られた。

例 3 と同様にして、4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(4-トルイル)-1-ブタノン(製造は例 4 参照) 5.0 g (12 ミリモル) から、蒸留化合物(触点 190~192°C) 2.1 g が得られた。

例 7

2-(4-カルボメトキシフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル) フラン

テトラヒドロフラン中の塩化ビニルマグネシウムの 1.55 モルの溶液 510 mL (0.48 モル) に、0°Cでテトラヒドロフラン 480 mL 中の 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフトアルデヒド 8.64 g (0.4 モル) の溶液を滴加した。10 分後攪拌し、次いで0°Cで無水酢酸 60 g (0.4 モル) を滴加した。15 分後攪拌し、氷中に飽和塩化ナトリウム溶液を加えた。ニーテルで2回抽出し、有機抽出物を水、飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。1-エトロ-アセチル-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-2-ブロペニ-1-オール 100.7 g が油状物として残留した。

その 120 g (0.42 モル) および 4-(ヒドロキシイミノ)メチル安息香酸メチルニステル 7.5 g (0.42 モル) の塩化メチレン 500 mL 中の溶液に、0°Cで次亜塩素酸ナトリウムの 10% 水浴液 300 g を滴加した。夜どおし後

攪拌した。その後、塩化メチレンさらに 500 mL を加え、相を分離し、水相をもう一度塩化メチレンで抽出した。合した有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物(179.5 g) をテトラヒドロフラン 1.7 L にとつた。この溶液に、30% のメタノール性ナトリウムメタノラート溶液 40 mL を加え、夜どおし攪拌した。テトラヒドロフランを回転蒸発器で十分に除去し、残留する油状物をニーテルにとつた。ニーテル溶液を水で2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。

残留物(118 g) を、テトラヒドロフラン 1000 mL、冰酢酸 170 mL および水 90 mL からなる混合物中で、ラニー・ニッケル 40 g を用い、オートクレーブ中で 50 パールの水素圧で室温で 48 時間水素添加した。その後、反応混合物を、触媒を除去するためセライトを通して滤過し、滤液を蒸発濃縮した。残留物(150 g) を、塩化メチレン 750 mL と 10% の塩酸

750 ml の混合物中で室温で3時間攪拌した。その後、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物をローへプタンで熱時に抽出し、ローへプタン抽出物を蒸発濃縮した。残する油状物をメチノールから結晶させ、製造化合物(融点141~142°C)24.2 g が得られた。

例 8

2-[(4-ヒドロキシメチル)フニル] - 5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-

フラン

2-(4-カルボメトキシフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)フラン(例7)3 g(7.7ミリモル)、塩化リチウム1.22 gおよびホウ水素化ナトリウム1.08 gを、テトラヒドロフラン10 mlとエタノール20 mlからなる混合物中で、室温で夜どおし搅拌した。その後、氷を加え、10%のクエン酸

で洗4回洗浄し、テトラヒドロフランを回転蒸発器で除去了した。残留物を塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。ローへプタンから再結晶後、製造化合物(融点124~125°C)1.4 gが得られた。

例 9

2-(4-カルボメトキシフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)チオフエン

6-(3-クロルプロピオニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン：

塩化メチレン200 ml中の3-クロルプロピオニルクロリド7.0 g(0.55モル)の溶液に、0~5°Cで無水塩化アルミニウム73.5 g(0.55モル)を少量ずつ加え、その後同じ温度で塩化メチレン200 ml中の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチル

ナフタリン9.4 g(0.5モル)の溶液を滴加した。室温で夜どおし搅拌し、氷/水上に注ぎ、それぞれ塩化メチレン300 mlで3回抽出した。合した有機相を饱和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。6-(3-クロルプロピオニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン13.8 gが油状物として残留した。構造はヨーNMR分光法によつて確認した。

1-(4-カルボメトキシフェニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1, 4-ブタンジオン

6-(3-クロルプロピオニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン5.6 g(0.02モル)およびトリニテルアミン3.3 ml(0.024モル)をジメチルホルムアミド30 ml中で室温で1時間搅拌した。その後、ジメチルホルムアミド10 ml

中の4-ホルミル安息香酸メチルエステル3.6 g(0.025モル)および3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド1.8 gの溶液を滴加した。1時間後搅拌し、その後氷/水上へ注ぎ、酢酸エステルで2回抽出し、合した有機抽出物を水で数回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物(6.4 g)から、エタノールから再結晶後、1-(4-カルボメトキシフェニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1, 4-ブタンジオン(融点139~141°C)3.7 gが得られた。

2-(4-カルボメトキシフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)チオフエン：

1-(4-カルボメトキシフェニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1,

4-ブタンジオン 12.1 g (30ミリモル) および十溴化四リン 13.4 g (30ミリモル) を。ーキシヨール 150 mL 中で 80 °C で 10 分間浴下に加熱した。冷却した後、酢酸エステルで希釈し、遠心し、濁液を 100 mL の水で 4 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; ローハーブタン + 増加割合の酢酸エ斯特ル) により精製した。この粗生成物から、エタノールから再結晶後、表題化合物 (融点 126 ~ 129 °C) 8.5 g が得られた。

例 10

2-(4-カルボメトキシフニニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ピロール
1-(4-カルボメトキシフニニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1, 4-ブタンジオン (製造は例 9 参照) 8.0 g (20ミリモル) および塩化メチルアンモニウム 6.7 g (0.1 モル) か

ら、メタノールから再結晶後、表題化合物 (融点 104 ~ 105 °C) 5.5 g が得られた。

例 12

3-(4-カルボメトキシフニニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ピラゾール
1-(4-カルボメトキシフニニル)-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1, 3-プロパンジオン:

トルオール 21 mL 中の水素化ナトリウム 3.6 g (0.15 モル) の懸濁液に、窒素下で 100 °C で、トルオール 80 mL とジメトキシエタン 20 mL からなる混合物中のテレフタル酸ジメチルエ斯特ル 19.4 g (0.1 モル) および 6-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 23 g (0.1 モル) の溶液を滴加した。還流下に 5 時間複合した。冷却した後、反応混合物に水

(20ミリモル) および塩化アンモニウム 5.5 g (0.1 モル) を無水ジメチルホルムアミド 150 mL 中で 150 °C で 6 時間加熱した。冷却した後、水に加え、沈殿した結晶を吸引濃縮し、水で数回洗浄し、窒素気流中で乾燥した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル; ローハーブタン + 増加割合の酢酸エ斯特ル) による精製およびエタノールから再結晶後、表題化合物 (融点 176 ~ 179 °C) 3.6 g が得られた。

例 11

2-(4-カルボメトキシフニニル)-1-メチル-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ピロール

例 10 と同様にして、1-(4-カルボメトキシフニニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1, 4-ブタンジオン (製造は例 9 参照) 8.0 g (20ミリモル) および塩化メチルアンモニウム 6.7 g (0.1 モル) か

500 mL を加え、1:1 の塩酸で酸性にし、水 500 mL 上に注ぎ、クロロホルムで抽出した。既に沈殿した生成物を吸引濃縮し、クロロホルム相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物および前に吸引濃縮した粗生成物を一掃にし、熱メタノールで数回抽出した。残する結晶を乾燥した後、1-(4-カルボメトキシフニニル)-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1, 3-プロパンジオン (融点 128 °C) 22.1 g が得られた。

3-(4-カルボメトキシフニニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ピラゾール:

1-(4-カルボメトキシフニニル)-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1, 3-プロパンジオン 6.0 g (15ミリモル) およびヒドラジン水和物 1.2 g を、テトラヒド

ロフラン 30 g とメタノール 20 mL からなる混合物中で 4 時間還流下に加熱した。放冷し、水に注ぎ、沈殿物を吸引濾過した。メタノールから再結晶した後、表題化合物（融点 155~156°C）3.8 g が得られた。

例 1 3

3-(4-カルボメトキシフェニル)-5-(2,3-ジヒドロ-1,1,2,3,3-ペンタメチル-5(1H)-インデン-2-オキシ)ピラゾール
例 1 2 と同様にして、7-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,6-トリメチルナフタリン 10 g (4.6 ミリモル) から、1-(4-カルボメトキシフェニル)-3-(2,3-ジヒドロ-1,1,2,3,3-ペンタメチル-5(1H)-インデン-2-オキシ)ピラゾール

例 1 2 と同様にして、5-アセチル-2,3-ジヒドロ-1,1,2,3,3-ペンタメチル-(1H)-インデン 2.3 g (0.1 モル) から 1-(4-カルボメトキシフェニル)-3-(2,3-ジヒドロ-1,1,2,3,3-ペンタメチル-5(1H)-インデン) 1,3-プロパンジオール (融点 91~92°C) 4.8 g が得られ、それの 2.9 g (7.6 ミリモル) から表題化合物 (融点 92~93°C) 2.8 g が得られた。

例 1 4

を添加した。室温にし、ジメチルホルムアミド 2.5 mL 中の 6-ジメトキシアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチルナフタリン 2.54 g (0.088 モル) の溶液を滴加した。1 時間後攪拌し、水/エーテルで抽出した。エーテル相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。粗製 2-ジメトキシメチル-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレン) オキシラン 2.35 g が残留し、これを付加的精製なしにさらに使用した。

このオキシラン 1.30 g (4.3 ミリモル) および冰酢酸 6.5 mL を、5 時間還流下に加熱した。次いで、4-ヒドラジノ安息香酸 6.5 g (4.3 ミリモル) を加え、還流下に完全に反応するまで（薄層クロマトグラフィーにより制御）攪拌した。水に注ぎ、エーテルで抽出した。有機相を塩酸水素ナトリウム溶液で 2 回洗浄し、炭酸水素ナトリウム/硫酸ナトリウム上で乾燥

3-(4-カルボメトキシフェニル)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,3,8-トリメチル-2-ナフタレン)ピラゾール

例 1 2 と同様にして、7-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,6-トリメチルナフタリン 10 g (4.6 ミリモル) から、1-(4-カルボメトキシフェニル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,3,8-トリメチル-2-ナフタレン) 1,3-プロパンジオール (融点 91~92°C) 4.8 g が得られ、それの 2.9 g (7.6 ミリモル) から表題化合物 (融点 92~93°C) 2.8 g が得られた。

例 1 5

1-(4-カルボキシフェニル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレン)ピラゾール
無水ジメチルホルムアミド 1.00 mL 中のトリメチルスルホキソニウムヨージド 2.30 g (0.105 モル) の溶液に、0~10°C でカリウムヒーブタノラート 1.17 g (0.15 モル)

し、蒸発濃縮した。油状残留物はローへプタンから再結晶し、もう一度イソプロパノールから再結晶した後、表題化合物 (融点 229~232°C) 2.1 g を生じた。

例 1 6

1-(4-カルボキシフェニル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレン) 2-ピラゾリン
6-(3-クロルプロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチルナフタリン (製造は例 9 参照) 2.8 g (1.0 ミリモル) および 4-ヒドラジノ安息香酸 1.5 g (1.0 ミリモル) を、ジメチルホルムアミド 4.0 mL 中で完全に反応するまで（薄層クロマトグラフィーで制御）攪拌した。水に注ぎ、生じた結晶を吸引濾過し、水およびエタノールで洗浄した。乾燥した後、表題化合物 (融点 276~278°C) 2.2 g が残留した。

例 1 7

1-(4-カルボキシフェニル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-△2-ピラゾリン-5-オン

3-オキソ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)プロピオン酸エチルエステル：

亜鉛末1.5g(0.23モル)および酢酸銅(II)1水和物1.5g(8.3ミリモル)を、氷酢酸50ml中で30分間氷冷下に攪拌した。その後、無水エーテル50mlと共に攪拌し、固体物を吸引濾過し、無水エーテルで2回、無水テトラヒドロフランで1回洗浄した。このようにして製造した亜鉛/銅の対の懸濁液に、無水テトラヒドロフラン500ml中の5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトアルデヒド21.6g(0.1モル)およびプロム酢酸エチルエステル21.0g(0.125モル)の溶液を滴加した、その際反応は速流温風に達した。なお75分速流下に攪拌し、冷却

ナフタレニル)プロピオン酸エチルエステル1.5g(5ミリモル)および4-ヒドロジノ安息香酸0.75g(5ミリモル)を、ニタノール40ml中で40°Cで4時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、エーテルで抽出した。エーテル相を水で2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。固体残留物から、メタノール/塩化メチレンから再結晶後、表題化合物(触点275~277°C)0.6gが得られた。

例18

5-(4-シアノフェニル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3-メトキシ-5,5,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)イソオキサゾール

5,6,7,8-テトラヒドロ-3-メトキシ-5,5,8-テトラメチル-2-ナフトアルデヒド5g(20ミリモル)および塩化ヒドロキシルアンモニウム2.1g(30ミリモル)を、無水ビリジン32.5ml中で2時間速流下に加熱した。その後、放冷し、水に注ぎ、

した後5N-硫酸で酸性にし、速過した。滤液をエーテルで抽出し、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物(27.8g)をアセトン100mlに浴かし、10°Cで水36.8mlおよび液酸12.9ml中の酸化クロム(VI)12.0g(0.12モル)の溶液を滴加した。10°Cで30分後攪拌し、その後氷/水上に注ぎ、エーテルで抽出した。有機相を水で2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物から3-オキソ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)プロピオン酸エチルエステル(触点150~152°C/0.4ミリバール)9.0gが得られた。

1-(4-カルボキシフェニル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-△2-ピラゾリン-5-オン

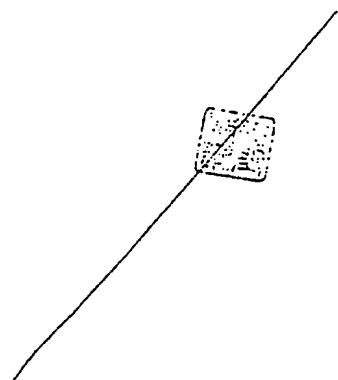
3-オキソ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-△2-ピラゾリン-5-オン

塩酸で酸性にし、沈殿した沈殿物を吸引濾過した。乾燥した後、5,6,7,8-テトラヒドロ-3-メトキシ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトアルドオキシム(触点162~183°C)5.1gが得られた。

塩化メチレン40ml中の5,6,7,8-テトラヒドロ-3-メトキシ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトアルドオキシム5.0g(19ミリモル)および4-ニチニルベンゾエトリル2.4g(19ミリモル)の溶液に、10~15°Cで次塩素酸ナトリウムの10%水溶液17.2gを滴加した。室温で1.5時間後攪拌した。その後、反応混合物を水に加え、相を分離し、水相をもう一度塩化メチレンで抽出した。合した有機抽出物を重硫酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物を熱メタノール中で抽出し、放冷し、結晶を吸引濾過、乾燥した後、表題化合物(触点202~203°C)5.4gが得られた。

例 19 ~ 例 24

例18と同様にして、表1に記載したイソオキサゾールを製造した。



<i>R</i>	<i>A</i>	<i>R</i> ¹	<i>R</i> ²	<i>R</i> ³	<i>R</i> ⁴	<i>R</i> ⁵	<i>H-NMR</i> (δ ppm, 1H, t) * <i>t</i> = <i>η</i> - <i>η</i> -H)
18	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	7.16
19	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	H	6.9
20	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	6.84
21	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	6.86
22	-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	7.18
23	-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH ₃	0- <i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	H	6.82
24	-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	P	H	7.08

例 2 5

5 - (4 - ホルミルフニニル) - 3 - (5, 6,
7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テト
ラメチル - 2 - ナフタレン二ル) イソオキサゾ
ル

無水ニーテル 20 mL 中の 5- (4-シアノフェニル) -3- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレンイル) イソオキサゾール (例 19) 1.5 g (4.2 ミリモル) の浴液に、ヌーヘキサン中の水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 M-浴液 8.5 mL を室温で窒素下に滴加し、1 時間後攪拌した。その後、飽和酒石酸浴液 2 mL を加え、少量の硫酸マグネシウムを加え、15 分攪拌し、滤過し、滤液を蒸発濃縮した。残留物から、1 ソプロパノールから再結晶後、製造化合物 (融点 179~180°C) 0.6 g が得られた。

例 2.5

5 - (4 - (アミノメチル) フニル) - 3 -
(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8,

8-テトラメチル-2-ナフタレンイル)イソオキサゾール

無水エーテル 30 mL 中の水素化アルミニウムリチウム 0.28 g (7.4 ミリモル) の懸濁液に、5-(4-シアノフェニル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレンイル)インオキサゾール 0.95 g (例 19) 0.95 g (2.7 ミリモル) を室温で少量毎添加した。その後、3 時間還流下に加熱した。冷却した後水で慎重に加水分解し、相を分離し、水相をもう一度エーテルで抽出し、合した有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残渣物として、接頭化合物 (融点 138~143°C) 0.9 g が得られた。

例 27

2 - (4 - カルボメトキシフエニル) - 4 -
 (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8,
 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) オキサ
 ゼール

6-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 1.5 g (6.5 ミリモル) および塩化ヒドロキシルアンモニウム 6.5 g (9.1 ミリモル) を、ビリジン 100 mL 中で 80°C で 1 時間加熱した。冷却した後、水に注ぎ、2 N-塩酸で酸性にした。沈殿した結晶を吸引漉過し、水で後洗浄し、乾燥した。こうして、6-[1-(ヒドロキシイミノ)-エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 1.6 g が得られた。そのうち 5 g (2.0 ミリモル) およびテレフタル酸モノメチルエステルクロリド 5 g (2.0 ミリモル) を一緒にし、120°C で 6 時間攪拌した。冷却した後、収固体をメタノール約 60 mL で溶解した。上澄メタノール相をデカントし、固体残渣物をクロロホルム/メタノールから 2 回再結晶した。こうして、融点 207~208°C の新規化合物 2.5 g が得られた。

例 28

確認した。

6-アジドアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン：

ジメチルスルホキシド 120 mL 中の 6-クロルアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 3.0 g (1.13 ミリモル) の溶液に、ナトリウムアジド 8.9 g (1.36 ミリモル) を少量宛加えた。室温で 1 時間後攪拌し、その後氷/水上に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。粗製 6-アジドアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 3.24 g が残留した。構造は H-NMR 分光法によつて確認した。

6-アジドアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 塩酸塩：

6-アジドアセチル-1, 2, 3, 4-テト

2-(4-カルボメトキシフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレンイル)オキサゾール

6-クロルアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン：

乾燥塩化メチレン 270 mL 中の無水塩化アルミニウム 7.2 g (0.55 モル) およびクロル鉛酸クロリド 4.07 g (0.36 モル) の溶液に、0~5°C で塩化メチレン 200 mL 中の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 6.8 g (0.36 モル) の溶液を滴加した。その後、室温で夜とおし攪拌した。氷/水上に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、有機相を水で数回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。6-クロルアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 9.22 g が油状物として残留した。構造は H-NMR 分光法によつて確認した。

テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 16.2 g (63.5 ミリモル) を、メタノール 250 mL および 2 N-塩酸 5.9 mL 中で、10% パラジウム/活性炭 2.9 g を用い、室温および常圧で水素添加した。反応混合物をセライトを通して濾過し、滤液を蒸発濃縮した。粗留物を二テルおよび叔油のメタノールと共に攪拌し、沈殿した結晶を吸引漉過した。乾燥した後、6-アミノアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 塩酸塩 5.8 g が残留した。構造は H-NMR 分光法によつて確認した。

2-N-(4-カルボメトキシベンゾイル)アミノ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレンイル)エタノン：

ジメチルホルムアミド 40 mL 中の 6-アミノアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 塩酸塩 5.6 g (2.0 ミリモル) およびテレフタル酸モ

ノメチルエステルクロリド 4.0 g (20ミリモル) の溶液に、0~10°Cで、トリニテルアミン 5 g を滴加した。15分後攪拌し、次いで室温にした。反応混合物を水に注ぎ、ニーテルで3回抽出した。合した有機抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物は、コーゼンタント/トルオールから再結晶後、2-N-(4-カルボメトキシベンゾイル)アミノ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトタレニル)エタノン (融点 126~128°C) 4.4 g を生じた。

2-(4-カルボメトキシフニル)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトタレニル)オキサン:

2-N-(4-カルボメトキシベンゾイル)アミノ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトタレニル)エタノン 3 g (7.4ミリモル) を、

時間後攪拌し、その後水に注ぎ、ニーテルで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトタレニル)オキサン 3.1 g が残留した。構造は H-NMR 分光法によつて確認した。

N-(4-カルボエトキシフニル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトタレニル)-2-アミノエタノール:

(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトタレニル)-オキサン 2.6 g (11.0ミリモル)、4-アミノ安息香酸エチルエステル 1.5 g (9.0ミリモル)、塩基性酸化アルミニウム 1.35 g およびトルオール 4.5 L を、2時間還流下 N 加熱した。その後、固形物を離別し、滤液を蒸発濃縮した。残留物は、コーゼンタントと少量の酢酸エステルから再結晶後、N-(4-カルボエト

キシフニル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトタレニル)オキサン 2.8 g が得られた。

例 29

3-(4-カルボニトキシフニル)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトタレニル)オキサン:

乾燥ジメチルスルホキシド 1.50 mL 中のカリウムセーブタノラート 1.7 g (0.15モル) の溶液 IC、室温でヨウ化トリメチルスルホニウム 3.3 g (0.15モル) を滴加した。0.5時間後攪拌し、次いでテトラヒドロフラン 1.00 mL 中の 5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトアルデヒド 3.25 g (0.15モル) の溶液を滴加した。1

キシフニル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトタレニル)-2-アミノエタノール 1.10 g を生じた。構造は H-NMR 分光法によつて確認した。

3-(4-カルボニトキシフニル)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトタレニル)オキサン:

N-(4-カルボニトキシフニル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトタレニル)-2-アミノエタノール 1.5 g (4ミリモル) を、1 N-並リン酸水素ナトリウム溶液 2.0 mL およびジオキサン 2.0 mL 中のホルマリン溶液 2 mL (2.0ミリモル) と共に、60°Cで1時間攪拌した。次いで水に注ぎ、ニーテルで抽出し、有機相を 2 N-苛性ソーダ溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。メタノールから再結晶後、N-(4-カルボニト

得られた、 $R_f = 0.51$ (薄層クロマトグラフイー:シリカゲル; ローヘプタン/酢酸エステル7:1)。

例30

2-(4-カルボメトキシフェニル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)チアゾール:

チオ酢酸130g(1.7モル)、4-シアノ安息香酸メチルエステル50g(0.3モル)および氷酢酸12mlを、80°Cで2時間攪拌した。放冷し、イソプロパノール/水(1:1)200mlを加え、しばらく攪拌し、形成した結晶を吸引通過した。こうして、4-カルボメトキシベンズチオアミド(融点188-189°C)45.5gが得られた。

4-カルボメトキシベンズチオアミド3.2g(16.5モル)および6-クロルアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチルナフタリン(製造は例28参照)2.6g(10ミリモル)、4-カルボエトキシベンズアミジニウムクロリド2.1g(10ミリモル)および炭酸カリウム5gを、ジメチルホルムアミド100ml中で1時間還流下に加熱した。冷却した後冰に注ぎ、10分攪拌し、形成した沈殿物を吸引通過した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲ

ル; ローヘプタン/酢酸エステル9:1)による精製後、表題化合物(融点186-188°C)0.3gが得られた。

例32

5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(4-トルイル)-1,2,4-オキサジアゾール

5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトニ酸クロリド8.0g(30ミリモル)および4-メチルベンズアミドオキシム4.5g(30ミリモル)をジオキサン250ml中で1時間還流下に加熱した。次いで、三フッ化ホウ素ジニーテレート1gを添加し、4時間もう一度還流下に加熱した。放冷し、水/水上に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で数回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾液濃縮した。油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; ローヘプタン+0.5%酢酸エステル)により精製し、

4.2g(16ミリモル)を、イソプロパノール40ml中で、ピリシン2滴の添加下に1時間還流下に加熱した。冷却した後、水を加え、形成した結晶を吸引通過した。イソプロパノール/氷の水から再結晶後、表題化合物(融点138-140°C)3.0gが得られた。

例31

4-(4-カルボエトキシフェニル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)イミダゾール

6-クロルアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチルナフタリン(製造は例28参照)2.6g(10ミリモル)、4-カルボエトキシベンズアミジニウムクロリド2.1g(10ミリモル)および炭酸カリウム5gを、ジメチルホルムアミド100ml中で1時間還流下に加熱した。冷却した後冰に注ぎ、10分攪拌し、形成した沈殿物を吸引通過した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲ

最初の画分から得られた生成物は、メタノールから再結晶後、表題化合物(融点106-109°C)3.2gを生じた。

例33

5-(4-カルボメトキシフェニル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1,2,4-オキサジアゾール

ジメチルホルムアミド25ml中の5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフトアルデヒド21.6g(0.1モル)の沸騰浴液に、塩化ヒドロキシルアンモニウム7.6g(0.11モル)を少量毎、反応混合物が沸騰状態にとどまるよう加えた。還流温度で30分後攪拌し、冷却した後3倍量の水で希釈し、エーテルで抽出した。有機相を水で数回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。油状の6-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチルナフタリン17.2gが残留した。この油状物

15.8 (7.0ミリモル)、炭酸カリウム4.8g (3.5ミリモル)および塩化ヒドロキシルアンモニウム4.9g (7.0ミリモル)を、エタノール17.5mlおよび水3.5ml中で10時間還流下にて加熱した。冷却した後、固体物を濾別し、滤液を蒸発濃縮した。残留物を塩化メチレン/水で抽出し、有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタリン-2-カルボン酸アミドオキシム17.2gが固体塊として残留し、これを付加的精製なしにさらに反応させた。

例32に記載した方法により、テレフタル酸モノメチルエステルクロリド6.5g (3.0ミリモル)および5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタリン-2-カルボン酸アミドオキシム7.4g (3.0ミリモル)から同様にして表題化合物(触点166~168°C(ベンタンから))4.1gが得られた。

し、蒸発濃縮した。残留物として残留する5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタリン-2-カルボン酸ヒドロジド19.7g (0.08モル)を、乾燥テトラヒドロフラン10.0mlに溶かした。これに、0°Cでテトラヒドロフラン10.0ml中の4-シアノベンジルクロリド13.5g (0.088モル)の溶液を滴加した。反応混合物を攪拌下に45分間室温に保つ。水に注ぎ、沈殿した固体物を濾取し、エタノールで後洗净し、乾燥した後、N-(4-シアノベンジル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフトイル)ヒドロジン(触点274~277°C)16.4gが得られた。
2-(4-カルバモイルフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラメチル-2-ナフトイル)-1, 3, 4-オキサジアゾール:
N-(4-シアノベンジル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-

例34

2-(4-カルバモイルフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフトイル)-1, 3, 4-オキサジアゾール

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタリン-2-カルボン酸23.2g (0.1モル)および塩化チオニル188 (0.15モル)を、トルオール7.5ml中で、塩化水素ガスがもはや生成しなくなるまで加熱した。その後、蒸発濃縮し、数回トルオールを添加し、再び蒸発濃縮して塩化チオニル残分を除去した。残留物をインプロパノール7.5mlに溶かし、-10~-15°Cで、インプロパノール2.0ml中のヒドロジン7.4g (0.23モル)の溶液に滴加した。-10°Cで15分後攪拌し、水15.0mlおよびエーテル5.0mlを加え、もう一度激しく攪拌した。夜とおし放置した後、固体物を濾別し、滤液を水/ニーテルで抽出した。有機相を水で洗净し、硫酸ナトリウム上で乾燥

テトラメチル-2-ナフトイル)-ヒドロジン5.8g (15.5ミリモル)およびポリリン酸7.5gを一緒にし、100°Cで6時間攪拌した。その後、水/水上に注ぎ、沈殿した結晶を吸引濾過した。まだ湿っている結晶をインプロパノールから再結晶し、こうして表題化合物(触点274°C)3.3gが得られた。

例35

5-(4-カルバモイルフェニル)-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフトイル)ピリジン

3-(4-カルバモイルフェニル)-4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフトイル)-1-ブタノン(製造は例1参照)8.8 (18ミリモル)およびヒドロジン水和物3.3gを、酢酸15.0ml中で1時間還流下にて加熱した。冷却した後、水に加え、2N-苛性ソーダ溶液でpH5~6に中和し、形成した沈殿物

を吸引濾過し、それを乾燥した。イソプロパン／ローヘブタンから再結晶後、表題化合物 1.5 g が得られた。¹H-NMR(CDCl₃) : δ = 8.0 2 および 9.3 9 ppm (それぞれ d, 2 H, ピリダジン-8)。

例 3 6

3-(4-カルボメトキシフェニル)-6-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ピリダジン

エタノール 50 mL 中の 1-(4-カルボメトキシフェニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1, 4-ブタンジオン (製造は例 9 参照) 4.0 g (10 ミリモル) の溶液に、ヒドラジン (100 %) 0.5 g (10 ミリモル) を室温で滴加した。引き続々、20 分遅流下に加熱した。反応混合物を冷却した後水に攪拌混入し、黄色結晶を吸引濾過し、窒素気流中で乾燥した。酸化されなかつたジヒドロピリ

ダジンの芳香族化のために、粗生成物をエタノール中で過ヨウ素酸と共に、薄層クロマトグラフによる測定により、主として单一な生成物が存在するまで攪拌した。次いで水で希釈し、2 N-苛性ソーダ溶液で塩基性にし、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。表題化合物 3.1 g が油状物として残留した。¹H-NMR (CD₃COOD) : δ = 8.8 2 および 8.8 8 ppm (それぞれ d, 2 H, ピリダジン-8)。

例 3 7

4-(4-カルボブトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-6-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ピリミジン

6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 21 g (0.1 モル)、4-ホルミル安息香酸メチルニステル 16 g (0.1 モル)、尿素 9 g (0.15 モル) および漫流酸 15 mL を、カーブ

タノール 50 mL 中で 4 時間遅流下に加熱した。冷却した後水 500 mL に注ぎ、エーテル 100 mL を加え、5 分攪拌した。相の間に固体物が沈殿した。振出漏斗中で、水相を分離し、残分をもう一度水で洗浄し、次に石油エーテル 200 mL と十分に振りませた。沈殿物を吸引濾過し、石油エーテルで後洗浄した。こうして、表題化合物 (開点 267 ~ 277 °C) 6.5 g が得られた。

例 3 8

1-(4-カルボキシフェニル)-2-メルカプト-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)イミダゾール

2-N-(4-カルボキシフェニル)アミノ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)エタノン：

ジメチルホルムアミド 70 mL 中の 4-アミノ安息香酸ニカルエステル 25 g (0.186 モル) の溶液に、冷却下にまずトリエチルアミン 40 g

(0.4 モル) を加え、次に同様に冷却下に 6-クコルアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン (製造は例 28 参照) 41 g (0.4 モル) の溶液を滴加した。引き続々、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水に加え、氷浴中で 3 分間攪拌し、生じた沈殿物を吸引濾過し、水で洗浄し、乾燥した。エタノールから再結晶後、2-N-(4-カルボキシフェニル)アミノ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)エタノン (開点 168 ~ 169 °C) 22.6 g が得られた。

1-(4-カルボキシフェニル)-2-メルカプト-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)イミダゾール：

2-N-(4-カルボキシフェニル)アミノ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)エタノン 3.6 g (10 ミリモル) を 1 N-塩酸

40 ℃に懸濁させた。チオシアン酸カリウム 2 g を加え、煮沸温度で加熱した。その後直ちに、第2相が生成し；60℃で放冷し、イソプロパノール 30 mL を加え、9時間還流下に加熱した。冷却した後、固形物を濾取し、水で洗浄した。メタノール／アセトンから再結晶後、銀離化合物（融点 170～172℃）1.3 g が得られた。

例 39～例 61

次の表2の例 39～例 61 は、次の一般的指示に従つて得られた：

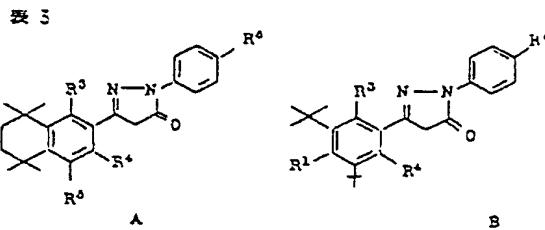
エステルまたはニトリル 6ミリモルを、10 N-苛性ソーダ溶液 1.6 mL とエタノール 22 mL の混合物中で 2 時間還流下に加熱した。冷却した後、水に加え、濃硫酸で酸性にし、生成した沈殿物を吸引濾過し、それを乾燥した。次いで場合によりなお適当な溶媒から再結晶した。

例	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	L	R ⁶	R ⁷	融点(℃)
								CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃	
39	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	H		-COOCH ₃		215-217
40	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	H		-COOCH ₃		235-237
41	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	H		-COOCH ₃		266-267
42	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	H		-COOCH ₃		261-262
43	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	H		-COOCH ₃		281-285
44	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	H		-COOCH ₃		269-271
45	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	H		-COOCH ₃		217-219
46	-CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	H	H		-COOCH ₃		289-290
47	-CH ₂ CH ₂ -	H	B	H	CH ₃	H			-COOCH ₃	300
48	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	H			-COOCH ₃	300

49	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H		-CH ₂	167-168	
50	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H		-CH ₂	228-229
51	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H		-CH ₂	237-238
52	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	F	H		-CH ₂	250
53	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃		-CH ₂	208-210
54	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H		-CH ₂	250-252
55	-CH ₂ CH ₂ -	OH	CH ₃	CH ₃	O-n-C ₁₂ H ₂₅	CH ₃		-CH ₂	268-269
56	-CH ₂ OH-	CH ₃	CH ₃	H	H	H		-OOCCH ₃	258-265
57	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	H		-OOCCH ₃	263-265
58	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	H		-OOCCH ₃	300
59	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	H		-COOCCH ₃	320-324
60	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	H		-COOCH ₃	320-324
61	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	H		-COOC ₂ H ₅	320

例 62 ~ 例 66

例 17 と同様にして、表 3 に記載したビラゾリノンを製造した。溶解度が低い場合には、通常下に加熱するかまたは反応を 0.05 モル当量のトリフルオロ酢酸で接触した。エーテルで抽出する代りに、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ローハキサン／酢酸エチル 95 : 5）により予備精製した。引き続き、エーテル／ローハキサンまたは酢酸エチル／ローハキサンから再結晶した。



例 式	R ²	R ⁴	R ⁵	R ¹	R ⁶	融点(℃)	
62	A	H	H	H	-	-SO ₂ -CH ₃	246-248
63	B	-	-	-	OH	-SO ₂ -CH ₃	246-248
64	B	-	-	-	OH	-COOC ₂ H ₅	202-203
65	A	H	H	H	-	-SO ₂ -C ₂ H ₅	161-165
66	A	H	H	H	-	-SO ₂ -1-C ₆ H ₇	187-189

例 67

1-(4-メチルスルホニルフェニルエニル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ビラゾール（融点 239~241℃）を、例 15 のようにして合成した。

例 6 8

1 - (4 - メタンスルホニルフエニル) - 3
 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 ,
 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) -
 2 - ピラゾリン (融点 234 ~ 236°C) を、
 例 1 6 の よう に して 合成 し た。

例 6 9

5 - (4 - カルボキシフエニル) - 3 - (5 ,
 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 7 - ヒドロキシ -
 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレ
 ニル) イソオキサゾール (融点 289 ~ 291
 °C) を、例 1 8 の よう に して 合成 し た。

例 7 0

2 - (4 - エタンスルホニルフエニル) - 5
 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 ,
 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) ピ
 ロール (融点 254 ~ 257°C) を、例 1 0 の
 よう に して 合成 し た。

例 7 1

2 - (4 - ニタンスルホニルフエニル) - 5

- (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 ,
 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) フ
 ラン (融点 202 ~ 204°C) を、例 1 の よう
 に して 合成 し た。

例 7 2

2 - (4 - エタンスルホニルフエニル) - 5
 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 ,
 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) テ
 オフエン (融点 183 ~ 185°C) を、例 9 の
 よう に して 合成 し た。

次表には、実施例による化合物の実字的テー
 プが、上述したレーノーマウスマデルにおける
 雌形のうち減少率によつて示されてゐる。

レーノーマウスマデル		
例番	用 量 (%)	雌形のうち減少率 (%)
2	0.001	6.3.8
3	0.001	5.4.7
7	0.001	7.2.0
8	0.001	7.0.1
12	0.01	7.5.8
15	0.001	7.4.9
16	0.001	7.1.6
17	0.01	7.0.6
26	0.01	7.0.2
28	0.001	6.1.7
32	0.01	7.2.7
33	0.0001	5.8.2
34	0.001	3.4.7
39	0.001	7.1.2
40	0.0001	7.2.0
41	0.01	7.3.4
42	0.001	7.4.2
43	0.01	7.3.8
46	0.01	4.6.8
53	0.01	4.0.7
57	0.01	6.3.8
58	0.0001	6.0.8
59	0.01	7.1.6
61	0.01	1.8.4
68	0.1	6.3.3
70	0.1	7.0.3
71	0.1	7.6.2



第1頁の続き

⑤Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/40		
31/41		
31/42		
31/425	A B E	
31/50		
31/505		
C 07 D 231/12		6529-4C
231/20		6529-4C
233/64	1 0 1	7624-4C
237/08		6529-4C
239/36		6529-4C
261/08		7624-4C
263/04		7624-4C
263/32		7624-4C
271/06		7624-4C
271/10		7624-4C
277/30	— — — —	7431-4C
307/54		7822-4C
333/24		7822-4C
521/00		
⑥発明者 ウィリアム・ヴィ・ミ ュレイ		アメリカ合衆国ニュー・ジャージー・ベレ・メッド・タウ ンシップ・ライン・ロード(番地なし)
⑥発明者 マイケル・ビー・ワチ ユター		アメリカ合衆国ニュー・ジャージー・ブロームスバリー・ ノース・ストリート 52
⑥発明者 スタンレイ・ベル		アメリカ合衆国ペンシルヴァニア・ナーベース・ブレバー ン・レイン 732